

Antiarythmiques

L. Fauchier, N. Clementy, D. Babuty

On connaît l'efficacité et les limites des antiarythmiques actuellement disponibles. Les antiarythmiques de la classe I de Vaughan-Williams sont assez efficaces, mais contre-indiqués dans l'insuffisance coronaire et l'insuffisance cardiaque, deux pathologies très souvent associées à la fibrillation atriale (FA) qui constitue actuellement la principale indication des antiarythmiques. Le sotalol peut être efficace, mais il expose aux torsades de pointes. L'amiodarone est actuellement le plus efficace, mais sa tolérance n'est pas suffisamment bonne. Plus récemment, la dronédarone a été évaluée favorablement dans la FA paroxystique, mais son innocuité n'est pas non plus parfaite. Un effet proarythmique des antiarythmiques est susceptible d'aggraver dans 5 à 10 % des cas un trouble du rythme atrial ou ventriculaire ou de provoquer un trouble de conduction grave. Leur prévention partielle passe par des règles systématiques : doses progressives, éviter les doses de charges et les associations thérapeutiques dangereuses, éliminer les facteurs d'aggravation, surveiller régulièrement les patients surexposés. Devant les difficultés du traitement médicamenteux des arythmies, les techniques non pharmacologiques (ablation, défibrillation) se sont développées ces dernières années. La part du traitement antiarythmique médicamenteux a ainsi nettement diminué dans les troubles du rythme ventriculaire face à celle du défibrillateur automatique. Néanmoins, une arythmie comme la FA est tellement répandue que la majorité des patients relève de traitements pharmacologiques, surtout si l'on considère la complexité des procédures non pharmacologiques. Dans certains cas, la stratégie de respect de la FA avec simple ralentissement ventriculaire peut aussi être choisie. Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine pour trouver des stratégies antiarythmiques efficaces avec une tolérance satisfaisante, en particulier dans l'insuffisance cardiaque.

Mots-clés : Antiarythmiques ; Fibrillation atriale ; Tachycardie ventriculaire ; Effet proarythmique ; Torsades de pointes ; Interaction médicamenteuse

Plan

Introduction

Les antiarythmiques agissent en déprimant l'automatisme, la conduction des fibres myocardiques et/ou du tissu nodal et l'excitabilité. Les antiarythmiques ont été rangés en différentes classes sur des données d'électrophysiologie cellulaire. Leur utilisation et leurs indications initialement assez larges ont été profondément modifiées par les données de la médecine basée sur les preuves et par le développement des traitements non pharmacologiques des arythmies, principalement du défibrillateur ventriculaire automatique et les techniques d'ablation par radiofréquence. Les indications des antiarythmiques sont ainsi radicalement différentes en fonction de la localisation atriale, jonctionnelle ou ventriculaire de l'arythmie d'une part, et en fonction de l'existence d'une cardiopathie sous-jacente associée d'autre part.

Classification des antiarythmiques

La classification des antiarythmiques la plus connue, celle de Vaughan-Williams, divise la classe médicamenteuse en quatre

Volume 8 > n°3 > août 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S1166-4568(13)59575-1

Tableau 1.
Sites et mécanismes d'action des antiarythmiques selon la classification de Vaughan-Williams.

Classe de Vaughan-Williams	Exemples	Site d'action principal	Mécanisme d'action
Ia	Quinidine Procaïnamide Disopyramide	A, V, His-Purkinje	Ralentit la pente de la phase 0 du potentiel d'action Prolongation de PR, QRS et de la repolarisation
Ib	Lidocaïne Mexilétine	V	Raccourcit la repolarisation
Ic	Flécaïnide Propafénone Cibenzoline	A, V, His-Purkinje Voies accessoires	Ralentit la pente de la phase 0 du potentiel d'action Prolongation de PR, QRS Peu d'effet sur la repolarisation
II	Bêtabloqueurs	Nœud sinusal Nœud auriculoventriculaire	Diminue la pente de la phase 4 (dépolarisation diastolique) du potentiel d'action et donc la fréquence cardiaque Diminution accessoire de courants Na^+, K^+ et Ca^{++} sensibles aux catécholamines
III	Amiodarone Dronédarone Sotalol Dofetilide	A, V, His-Purkinje Nœud sinusal Nœud auriculoventriculaire Voies accessoires	Augmentation de la durée du potentiel d'action par action complexe sur courants sodique, calcique et potassique antagonisme alpha- et bêta-adrénergiques
IV	Vérapamil	Nœud auriculoventriculaire	Diminue la pente de phase 4 du potentiel d'action par blocage du courant entrant calcique lent

A : atrium ; V : ventricule.

groupes selon le type de courant ionique bloqué. Elle est certes critiquable, mais elle s'est imposée dans le langage médical habituel et doit donc être connue [1] (Tableau 1, Figure 1). La classe I comprend les substances qui ralentissent de façon prédominante la vitesse de conduction de l'influx électrique. Les substances s'opposant à l'activation adrénergique appartiennent à la classe II, et celles allongeant la repolarisation ventriculaire définissent la classe III. Les médicaments s'opposant à l'entrée des courants calciques intracellulaires appartiennent à la classe IV. La classification de Vaughan-Williams permet d'appréhender les effets électrocardiographiques d'imprégnation ou de surdosage des antiarythmiques et de comprendre que certaines associations sont délétères. L'avenir dira si le développement de bloqueurs multicanaux, préférentiellement auriculaire, rend caduque cette classification schématique. Le principal reproche à son égard est qu'elle ne tient pas compte des effets des antiarythmiques en situation pathologique [2–4]. Leurs effets sont en effet profondément modifiés par l'ischémie myocardique et la balance sympathovagale. Le niveau de preuve de l'efficacité des antiarythmiques étant souvent faible en termes de bénéfice clinique, ceci rend difficile l'évaluation de la balance risque/bénéfice chez un patient donné.

Classe I

La dépression du courant sodique entrant dépolarisant au cours de la première phase du potentiel d'action est le principal mécanisme d'action de ces antiarythmiques. En diminuant la vitesse d'entrée du sodium, ils modifient la forme du potentiel d'action et ralentissent la propagation de l'influx. La classe est divisée en trois sous-groupes : classe Ia (prolongation de la conduction et de la repolarisation), 1b (peu d'effet sur la conduction et raccourcissement de la repolarisation) et 1c (altération de la conduction, mais peu d'effet sur la repolarisation).

Classe Ia

Ils sont représentés par les quinidiniques à libération prolongée (qui peuvent être donnés en deux prises par jour) et par le disopyramide. La procaïnamide, utilisée en Amérique du Nord, n'est plus disponible en France, se distinguant par ses effets secondaires extracardiaques à type de lupus induit et d'aplasie médullaire.

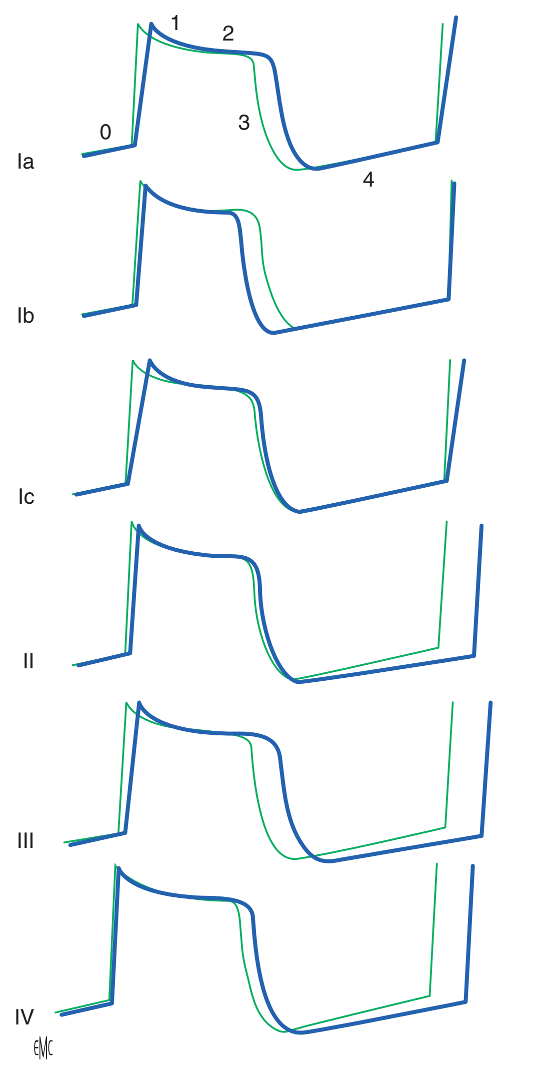


Figure 1. Effets des différentes classes d'antiarythmiques sur les phases du potentiel d'action (0, 1, 2, 3, 4) dans la classification de Vaughan-Williams.

Mécanismes d'action et effets électrophysiologiques

La quinidine, principal représentant de cette catégorie, est un d-isomère de la quinine. Il bloque la dépolarisation et la repolarisation en agissant préférentiellement sur les canaux sodiques. Un bloc dépendant de la fréquence sur le canal sodique rend compte de l'efficacité plus grande de cet antiarythmique pour des fréquences cardiaques élevées. Son action vagolytique se fait grâce à un blocage des récepteurs muscariniques de type M2. L'automaticité sinusale n'est pas directement modifiée, mais son augmentation peut être le résultat d'une activité sympathique réflexe secondaire. Les périodes réfractaires atriales, atrioventriculaires, du système His-Purkinje ainsi que du myocarde ventriculaire sont prolongées. Sur l'électrocardiogramme (ECG) de surface, l'intervalle PR peut être prolongé, de même que les durées de QRS et QT. Les effets sur la durée du QRS sont proportionnels au taux plasmatique, ce qui n'est pas le cas pour l'intervalle QT. En raison de l'effet vagolytique de la quinidine, la conduction atrioventriculaire peut être améliorée, et la réponse ventriculaire pendant une fibrillation atriale (FA) ou un *flutter* peut ainsi être facilitée. Le disopyramide a des propriétés électrophysiologiques similaires à la quinidine, mais on lui reconnaît un discret effet atropinique propre.

Pharmacocinétique

Le pic plasmatique est atteint une à deux heures après la prise orale et le métabolisme est principalement hépatique. Plusieurs interactions ont été décrites (cf. infra, « Interactions médicamenteuses »). Une augmentation du taux de digoxine est habituelle et la dose de digoxine doit donc être diminuée. La quinidine diminue également le métabolisme du propranolol, du métoprolol et de la propafénone. Le vérapamil diminue le métabolisme de la quinidine et conduit à une augmentation du niveau plasmatique de cette dernière.

Effets secondaires

Les quinidiniques provoquent des troubles du transit intestinal : la survenue de diarrhée favorise en outre celle d'une hypokaliémie qui peut précipiter une récidive d'arythmie ou un effet proarythmique. Le disopyramide provoque des effets atropiniques et en particulier des rétentions urinaires qui le font contre-indiquer en cas de symptomatologie d'adénome de prostate et chez les malades souffrant d'un glaucome.

Les inconvénients communs des produits de la classe I sont les effets arythmogènes et l'effet inotrope négatif. Ce sont des antiarythmiques efficaces, mais qui provoquent un allongement de l'intervalle QT dépendant de la dose, de la susceptibilité individuelle et de la kaliémie. Ils font ainsi courir le risque de torsades de pointes. Ces produits peuvent donc, de façon non prévisible, provoquer l'apparition d'un trouble du rythme différent de celui pour lequel ils ont été prescrits ou aggraver un trouble du rythme préexistant. Cet effet proarythmique semble survenir plus particulièrement au début du traitement, ce qui impose d'être particulièrement vigilant pendant cette période. Par ailleurs, l'effet inotrope négatif peut aggraver une insuffisance cardiaque. Ces deux effets expliquent probablement que dans les essais contrôlés, il a été observé dans plusieurs circonstances une surmortalité par rapport au placebo, tout particulièrement chez les insuffisants coronariens et les insuffisants cardiaques.

Indications

La quinidine est utilisable dans le traitement de consolidation du rythme sinusal après cardioversion électrique de FA, mais a quasiment été abandonnée dans les recommandations les plus récentes, du fait de ses effets proarythmogènes. Elle est contre-indiquée chez les patients avec altération de la fonction ventriculaire gauche [5]. Le disopyramide ayant un effet atropinique est plus volontiers prescrit, de manière empirique, en cas d'arythmie survenant dans un contexte vagal [5] ou en cas de bradycardie sinusale survenant avec un autre antiarythmique.

Classe Ib

Elle est principalement représentée par la lidocaïne, dont la propriété d'inhibition du courant sodique est accentuée lors de l'ischémie myocardique. Comme pour la quinidine, il existe un effet fréquence-dépendant avec une activité plus prononcée de la lidocaïne à des fréquences cardiaques rapides. La méxilétine est le second représentant de cette classe puisque la phénytoïne n'est plus guère utilisée en pratique courante.

Lidocaïne

Mécanismes d'action et effets électrophysiologiques. Concernant les effets électrophysiologiques, les durées du potentiel d'action et de la période réfractaire des cellules du nœud sinusal et du nœud atrioventriculaire sont diminuées par la lidocaïne. Il en est également ainsi au niveau du myocarde ventriculaire. En revanche, cet effet est moins net au niveau du tissu atrial. Au cours de l'ischémie, la lidocaïne déprime de façon marquée l'excitabilité et la conduction. Les intervalles PR, QRS et QT de l'électrocardiogramme de surface ne sont pas modifiés. La lidocaïne n'a pas d'effet sur le système nerveux autonome. Enfin, une augmentation du seuil de défibrillation ventriculaire a été démontrée.

Pharmacocinétique. La lidocaïne n'est disponible que pour l'administration par voie parentérale en raison d'un effet de premier passage hépatique très important avec possible accumulation des métabolites toxiques. Toutes les situations qui diminuent le flux sanguin hépatique (traitement par propranolol, insuffisance cardiaque) diminuent la clairance de la lidocaïne et prédisposent à ses effets toxiques. Après administration intraveineuse, la demi-vie de la phase de distribution rapide est de 8 à 10 minutes. La demi-vie de la phase terminale est de 1 à 2 heures, mais peut être plus longue, jusqu'à quatre heures au décours d'un infarctus du myocarde.

Effets secondaires. La lidocaïne n'a aucun effet sur l'hémodynamique. Chez quelques patients avec fonction ventriculaire gauche très déprimée, une baisse de débit transitoire peut être observée au décours d'une injection en bolus. Des effets sur le système nerveux central sont possibles avec paresthésie, diplopie, conscience altérée, crise d'épilepsie et coma.

Indications. La lidocaïne est le traitement de choix pour les arythmies ventriculaires survenant lors de l'infarctus du myocarde aigu. Cependant, l'utilisation en prophylaxie primaire de ce médicament expose les patients à une surmortalité. Il est utilisé par extension pour les tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes et pour les troubles du rythme ventriculaires multirécidivants lors des « orages rythmiques » menaçant le pronostic vital. Le traitement doit être instauré en milieu hospitalier avec des posologies faibles et sous monitorage.

Mexilétine

Le chlorhydrate de méxilétine (dérivé méthylé du chlorhydrate de lidocaïne) a l'avantage d'être le seul antiarythmique de la classe Ib disponible par voie orale et ses propriétés inotropes négatives paraissent assez limitées, ce qui fait qu'il peut constituer une alternative thérapeutique chez certains patients avec des arythmies ventriculaires récidivantes sous les autres antiarythmiques. Depuis 2010, la mexilétine n'a plus cette indication en France, n'étant plus indiquée que dans le traitement symptomatique des syndromes myotoniques, avec rétrocession par l'AP–HP, par l'intermédiaire des pharmacies des établissements de santé, et sur prescription hospitalière.

Classe Ic

Dans cette catégorie d'antiarythmiques, trois médicaments — la propafénone, la cibenzoline et la flécaïnide — partagent les mêmes propriétés.

Flécaïnide

Mécanismes d'action et effets électrophysiologiques. La flécaïnide est un puissant bloqueur des canaux sodiques. Elle bloque également de façon plus incomplète le courant calcique lent Ica et le courant potassique Ik. La durée du potentiel d'action et la période réfractaire sont prolongées dans le muscle ventriculaire, mais raccourcies dans les fibres du tissu de conduction spécialisé. L'automatisme sinusal est ralenti par la flécaïnide. La conduction à travers le nœud auriculoventriculaire et le système de conduction hissien est ralentie avec augmentation des intervalles AH, HV

et PR de même que la durée de QRS. Cet effet explique la prolongation partielle de l'intervalle QT malgré l'absence d'effet majeur de la flécaïnide sur la repolarisation ventriculaire (l'intervalle JT est inchangé). La période réfractaire des voies accessoires est prolongée.

Pharmacocinétique. Le pic plasmatique de la flécaïnide survient 2 à 4 heures après administration orale. Le métabolisme hépatique est prédominant (70 %). La demi-vie d'élimination varie entre 12 et 24 heures, elle est prolongée par l'insuffisance rénale. La flécaïnide est l'un des rares antiarythmiques dont les taux plasmatiques peuvent être dosés, ce qui peut avoir un intérêt pour optimiser l'efficacité du produit ou en cas de doute sur l'observance. Les taux plasmatiques de flécaïnide sont augmentés par l'amiodarone.

Effets secondaires. La flécaïnide peut être responsable de vision floue, de céphalées et d'ataxie. La fréquence cardiaque peut diminuer chez les patients souffrant de dysfonction sinusale. La flécaïnide a un effet inotrope négatif. Une exacerbation des signes d'insuffisance cardiaque est donc possible. Les médicaments de cette classe doivent alors être réservés aux patients indemnes d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Un effet proarythmique (apparition ou exacerbation d'arythmies ventriculaires) a été évoqué chez les patients souffrant d'ischémie myocardique ou de dysfonction ventriculaire gauche du fait d'un taux de mort subite 2 à 3 fois plus important dans l'étude CAST chez des patients après infarctus du myocarde avec arythmie ventriculaire non soutenue, répondeurs au traitement, comparés à ceux dispensés du traitement [6].

Indications. La flécaïnide est efficace dans le traitement de nombreuses arythmies supraventriculaires, notamment celles liées à la présence d'une voie accessoire atrioventriculaire. Elle est efficace pour le contrôle des FA paroxystiques. Elle est indiquée pour le traitement préventif des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche. Elle est aussi utilisée avec succès contre certaines arythmies ventriculaires, mais ses indications thérapeutiques sont limitées à la prévention des récidives des tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes, menaçant le pronostic vital en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche et plus largement de cardiopathie associée : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitorage. Il faut admettre que ces indications pour tachycardie ventriculaire sont donc devenues marginales comparées à celle du défibrillateur ventriculaire automatique et/ou de l'ablation par radiofréquence.

Autres antiarythmiques de classe Ic

D'autres antiarythmiques, comme la propafénone et la cibenzoline, possèdent les mêmes propriétés que la flécaïnide. La propafénone a ainsi un mécanisme d'action électrophysiologique similaire avec un effet bêtabloqueur modéré supplémentaire, ce qui contre-indique partiellement son association aux antiarythmiques de classe II. L'absorption digestive est de 95 %, mais il existe un métabolisme hépatique aboutissant au métabolite actif. La cinétique non linéaire impose de revoir le malade une semaine après l'initiation du traitement. Les indications sont similaires à celle de la flécaïnide avec une préférence de principe pour la propafénone en cas de FA catécholergique. Concernant la cibenzoline, on retiendra qu'il existe un métabolisme hépatique et rénal et que les posologies doivent être réduites de moitié après 70 ans.

Classe II

Il s'agit des médicaments de la classe des bêtabloqueurs.

Mécanismes d'action et effets électrophysiologiques

Ils agissent principalement en s'opposant à l'action arythmogène de la stimulation bêta-adrénergique. Les effets des médicaments bêtabloqueurs sur le potentiel d'action cardiaque sont variables. Dans la plupart des cas, l'effet est modeste avec une diminution de la pente de la phase 4 de dépolarisation associée à une augmentation du seuil d'excitabilité des cellules du nœud auriculoventriculaire. Un des effets des antagonistes adrénergiques est de prolonger la conduction intranodale (intervalle AH allongé avec possibilité de bloc suprahissien). Cet effet est dû à l'innervation adrénergique importante des nœuds sinusal et auriculoventriculaire. À l'inverse, au niveau du tissu myocardique atrial ou ventriculaire et au niveau des voies accessoires, l'effet bêtafreinateur est faible, voire nul, sauf en condition d'ischémie.

Pharmacocinétique

Elle est variable d'un produit à un autre, mais trois caractéristiques principales aident à la classification et au choix de prescription des bêtabloqueurs : la liposolubilité, la présence d'une activité sympathomimétique intrinsèque et enfin la cardiosélectivité.

Indications

Les médicaments bêtabloqueurs sont indiqués dans les troubles du rythme des coronariens et des insuffisants cardiaques chroniques et d'une façon plus générale dans les troubles du rythme dépendant de l'activation sympathique. Rappelons que les bêtabloqueurs réduisent la mortalité totale et subite après infarctus du myocarde. Ils sont utilisés en raison de leur propriété dromotrope négative dans le traitement des tachycardies atriales. En cas de tachycardie par réentrée intranodale, le traitement bêtabloqueur prévient les paroxysmes tachycardiques dans 50 % des cas. Pour la terminaison des tachycardies supraventriculaires par réentrée, ce sont surtout les inhibiteurs calciques qui sont utilisés en raison de leur efficacité plus importante et plus rapide. Enfin, ils sont également fréquemment prescrits dans la prévention de troubles du rythme ventriculaire chez les patients survivant d'arrêt cardiaque, avec antécédent de tachycardie ventriculaire monomorphe ou de syndrome du QT long congénital, et dans la dysplasie arythmogène du ventricule droit, malgré l'absence d'étude contrôlée.

Classe III

Ces médicaments retardant la repolarisation ventriculaire sont principalement représentés par l'amiodarone, le sotalol et la dronédarone.

Mécanismes d'action et effets électrophysiologiques

Le mécanisme d'action de l'amiodarone est complexe. Tous les courants ioniques, sodiques, calciques et potassiques peuvent être modifiés par l'amiodarone. Le blocage de la conversion de la thyroxine en triiodothyronine pourrait aussi contribuer à son action antiarythmique. Un antagonisme des récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques a aussi été décrit. L'amiodarone prolonge le potentiel d'action de tous les tissus myocardiques sans modifier le potentiel de repos. Les périodes réfractaires des tissus myocardiques atrial et ventriculaire sont augmentées. L'amiodarone est aussi responsable d'une augmentation du temps de conduction du système de His-Purkinje. Il en est de même pour le myocarde ventriculaire. Habituellement, en cours de traitement par amiodarone, la cadence sinusale est diminuée et l'intervalle QT prolongé.

La dronédarone a une formule chimique proche de celle de l'amiodarone mais ne comporte pas d'iode. Elle bloque aussi les courants sortant potassique et entrant sodique et calcique. Il y a un effet des quatre groupes de la classification de Vaughan-Williams, avec un effet de classe III prédominant.

Pharmacocinétique

L'amiodarone est absorbée de façon lente, variable et incomplète. Le pic plasmatique survient entre 3 et 7 heures après administration orale en dose unique, l'effet électrophysiologique ne survient qu'au bout de quelques jours, voire même quelques semaines de traitement. La demi-vie de l'amiodarone est d'environ 50 jours. La déséthylamiodarone est le principal métabolite actif. La concentration myocardique est de 10 à 50 fois supérieure à la concentration plasmatique.

Pour la dronédarone, le pic plasmatique survient entre 3 à 5 heures après administration orale en deux prises. La demi-vie de

la dronédarone est de 20 à 40 heures. Elle est métabolisée par le cytochrome CYP3A4 avec un métabolite actif qui peut contribuer à son activité pharmacologique.

Effets secondaires

L'amiodarone à une bonne tolérance cardiaque, les effets d'inotropisme négatifs et arythmogènes étant limités. Ses effets secondaires extracardiaques sont en revanche fréquents, survenant chez jusque 75 % des patients après cinq ans de traitement, avec nécessité d'interruption de cette thérapeutique chez près de 30 % d'entre eux. Ils sont liés à une accumulation tissulaire et à la présence d'iode dans la molécule. On retient parmi les principaux des dysthyroïdies (à type d'hypothyroïdie souvent, ou d'hyperthyroïdie plus rare, mais plus grave), des fibroses pulmonaires particulièrement graves, mais pouvant être réversibles à l'arrêt du traitement, des dépôts cornéens, des hépatites, des neuropathies et des troubles gastro-intestinaux. Les torsades de pointes rares avec l'amiodarone (en raison d'une relative homogénéité de la longueur des périodes réfractaires) surviennent chez 2 à 3 % des patients traités par sotalol. Dans ce cas, l'effet arythmogène est dépendant de la dose.

Des cas rares, mais sévères, d'atteintes hépatiques ont été rapportés avec la dronédarone. Il est donc proposé de surveiller les enzymes hépatiques surtout durant les six premiers mois. Après les mauvais résultats de l'étude ANDROMEDA dans l'insuffisance cardiaque grave et de l'étude PALLAS dans la FA permanente, il est admis que la dronédarone ne doit pas être prescrite à des patients en FA permanente, ou présentant une insuffisance cardiaque, ou encore une dysfonction ventriculaire gauche.

Indications

L'amiodarone est utilisée, per os, contre de nombreuses arythmies, atriale, jonctionnelle ou ventriculaire, aussi bien chez le fœtus, l'enfant ou l'adulte. Elle peut être indiquée pour le ralentissement ou la réduction de la FA. L'utilisation de l'amiodarone peut être envisagée comme traitement préventif des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie en cas de résistance ou de contre-indication aux autres thérapeutiques. Elle peut être utilisée pour la prévention des récidives de tachycardies ventriculaires symptomatiques, invalidantes ou menaçant le pronostic vital (le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitorage). En prévention primaire, elle peut diminuer le risque de mort subite chez les patients à risque d'arythmie ventriculaire après infarctus du myocarde, mais sa valeur est limitée par rapport au bêtabloqueurs et au défibrillateur ventriculaire automatique prophylactique.

Le sotalol n'est préconisé que dans la prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et pour la prévention des tachycardies ventriculaires symptomatiques et invalidantes.

La dronédarone a surtout été évaluée chez des patients avec FA. Dans l'étude ATHENA, menée dans la FA paroxystique et persistante, la dronédarone a réduit les récidives de FA et le critère associant hospitalisation cardiovasculaire et décès d'environ 25 % [7]. La dronédarone a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2009 et sa commercialisation en France a débuté en 2010 pour le traitement de la FA. Après réévaluation de son rapport bénéfice–risque, la dronédarone est maintenant réservée aux patients présentant une FA paroxystique ou persistante lorsque le rythme sinusal a pu être rétabli, et en l'absence d'insuffisance cardiaque ou d'anomalie hépatique [8].

Classe IV

Les inhibiteurs calciques avec action antiarythmique sont représentés par le vérapamil et le diltiazem, seuls médicaments de cette classe.

Mécanismes d'action et effets électrophysiologiques

Les inhibiteurs calciques de type vérapamil bloquent le courant entrant calcique lent dans toutes les fibres myocardiques. L'effet sur la morphologie du potentiel d'action est faible. La pente de dépolarisation diastolique des cellules du tissu de conduction est diminuée. Les temps de conduction et les périodes réfractaires du tissu atrionodal sont augmentés.

Au décours d'un traitement par vérapamil, l'exploration électrophysiologique endocavitaire met en évidence un intervalle AH prolongé et HV normal. Sur le tracé ECG de surface, la cadence sinusale n'est pas systématiquement diminuée en raison de la stimulation sympathique réflexe liée à la vasodilatation périphérique, mais l'intervalle PR peut être allongé.

Pharmacocinétique

Une prolongation du temps de conduction auriculoventriculaire survient trente minutes après administration orale de vérapamil. Cet effet dure de 4 à 6 heures. L'absorption est complète, mais la biodisponibilité ne dépasse pas 30 %. La demi-vie est entre 3 et 7 heures, avec 70 % de la substance éliminée par voie rénale.

Indications

L'injection intraveineuse de diltiazem ou de vérapamil est, avec la Striadyne®, le traitement de choix pour la terminaison des tachycardies supraventriculaires par réentrée. En cas de FA permanente, la cadence ventriculaire peut être efficacement ralentie par ces médications. Ces dernières peuvent aussi prévenir les récidives de tachycardies par réentrée intranodale ou les tachycardies orthodromiques rencontrées dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White. Enfin, certains patients indemnes de cardiopathies et souffrant d'un certain type de tachycardie ventriculaire soutenue paroxystique dite fasciculaire gauche avec un aspect de retard droit sur axe gauche peuvent bénéficier d'un traitement par inhibiteur calcique.

Autres médicaments

Les digitaliques sont parmi les médicaments les plus utilisés en cas d'arythmies atriales pour obtenir un ralentissement de la cadence ventriculaire et pourtant n'entrent dans aucune des catégories de la classification. De même, l'adénosine triphosphate (Striadyne®) et l'adénosine (qui a obtenu une AMM en France), qui sont les médicaments de référence pour l'interruption des tachycardies supraventriculaires par rentrée intranodale ou utilisant une voie accessoire, n'appartiennent à aucune des quatre classes.

■ Règles générales de prescription

De manière générale, il est nécessaire que le trouble du rythme soit prouvé (ECG ou Holter) et que le risque ou la gêne liée à ce trouble du rythme soit supérieur au risque des traitements qu'on envisage d'utiliser. Il n'y a que très peu d'essais à avoir montré que les antiarythmiques pouvaient réduire la morbidité ou la mortalité de cause cardiovasculaire (principalement les bêtabloqueurs dans le postinfarctus, et la dronédarone dans la FA paroxystique) et plusieurs essais de mortalité avec les antiarythmiques ont été en défaveur du produit testé. De ce fait, il n'est légitime d'utiliser les produits antiarythmiques (à l'exclusion des indications larges des bêtabloqueurs) que lorsque le risque ou la gêne liée au trouble du rythme est supérieur au risque du traitement. Il n'existe pas d'antiarythmique « mineur » dénué de risques aux doses thérapeutiques (Tableau 2). L'index thérapeutique est d'autant plus étroit que le myocarde est plus atteint et que le sujet est plus âgé.

Le traitement doit être mis en route après avoir suspendu les traitements potentiellement arythmogènes (antiarythmique, sympathomimétique, antidépresseurs tricycliques, médicaments allongeant la repolarisation ventriculaire, etc.). En cas d'impossibilité d'interrompre ces traitements, il faut initier le traitement en milieu hospitalier. Il faut traiter auparavant les facteurs favorisant les arythmies (hypokaliémie, hypomagnésémie, insuffisance cardiaque, ischémie myocardique, etc.). Chaque

Tableau 2.
Effets secondaires des antiarythmiques.

Classe de Vaughan-Williams	Produit	Mortalité post-IDM	Flutter atrial à conduction V 1/1	Torsades de pointes	Troubles de conduction	Aggravation d'une insuffisance cardiaque	Autres effets secondaires potentiellement sévères
Ia	Quinidine	↑	oui	oui	oui	oui	Diarrhée Nausée
Ia	Disopyramide		oui	oui	oui	oui	Constipation Rétention urinaire Glaucome Sécheresse buccale
Ib	Lidocaïne				oui		Convulsions
Ib	Mexilétine	↑			oui		Nausées Tremblements
Ic	Flécaïnide	↑	oui		oui	oui	
Ic	Propafénone		oui		oui	oui	Bronchospasme (surtout chez les métaboliseurs lents)
II	Bêtabloqueurs	↓↓			oui	Possible en aigu	Bronchospasme Réponse altérée à l'hypoglycémie
III	Sotalol	↔		oui	oui	oui	Bronchospasme
III	Amiodarone	↓		rares	oui		Hypotension (en intraveineux) Fibrose pulmonaire Photosensibilité Dépôts cornéens Cirrhose Neuropathie
III	Dronédarone			oui	oui	oui	Citolyse hépatique Fibrose pulmonaire
III	Dofetilide	↔		oui	oui		
IV	Diltiazem	↔			oui	oui	
IV	Vérapamil	↔			oui	oui	Constipation
Autres	Digitalique	↔			oui		Arythmies par hyperautomatisme Troubles visuels Nausées

IDM : infarctus du myocarde.

fois que possible, il faut choisir un bêtabloqueur s'il existe des signes d'hyperactivité sympathique (hyperémotivité, déclenchement diurne des arythmies, déclenchement à l'effort),

La recherche d'une cardiopathie sous-jacente est impérative et il faut systématiquement évaluer au moins grossièrement les fonctions d'inotropisme, d'automatisme et de conduction du patient. Il faut préférer un antiarythmique doué d'effets anti-angoreux (bêtabloqueur, vérapamil, diltiazem, amiodarone) s'il existe une insuffisance coronaire. En cas d'insuffisance cardiaque, d'altération de la fonction ventriculaire gauche et de cardiopathie ischémique, les indications de traitement antiarythmique sont difficiles et les antiarythmiques de classe I sont contre-indiqués. Le traitement doit souvent être initialisé à posologie réduite, avec une surveillance clinique en milieu hospitalier. Il faut parfois adapter la posologie à l'aide de l'ECG en particulier en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

La monothérapie antiarythmique est de règle. La bithérapie ne doit être envisagée qu'après avis spécialisé. Si le traitement d'une arythmie conduit parfois à prescrire deux antiarythmiques, cette coprescription doit respecter certaines règles. De principe, il ne faut pas associer deux antiarythmiques de même classe ou sous-classe, en particulier un antiarythmique de classe Ia à un antiarythmique de classe Ic. Les associations d'antiarythmiques de classe I et III sont tout à fait exceptionnelles. Il faut également tenir compte des interactions médicamenteuses liées aux voies d'élimination enzymatique de chaque produit. Les associations possibles ou potentiellement nocives sont rapportées dans le Tableau 3.

Tableau 3.
Caractéristiques des associations éventuelles d'antiarythmiques.

Associations possibles	Associations potentiellement dangereuses
Amiodarone et bêtabloqueurs Dronédarone et bêtabloqueurs Quinidine et bêtabloqueurs Digoxine et bêtabloqueurs Digoxine et amiodarone Digoxine et vérapamil Flécaïnide et bêtabloqueurs Flécaïnide et amiodarone Flécaïnide et digoxine	Bêtabloqueurs et vérapamil Amiodarone et vérapamil Propafénone et bêtabloqueurs Disopyramide et amiodarone Disopyramide et vérapamil Dronédarone et digoxine

Enfin, chez le sujet âgé, le risque de polymédication, d'insuffisance rénale et par suite d'accidents iatrogéniques est particulièrement élevé. La prescription ou le maintien d'un traitement antiarythmique doivent donc être effectués avec prudence.

■ Troubles du rythme atrial

Pour les accès de FA, le ralentissement de la cadence ventriculaire peut être obtenu par la digoxine intraveineuse, sauf en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White où l'on utilise de l'amiodarone ou un antiarythmique de la classe Ic. En dehors

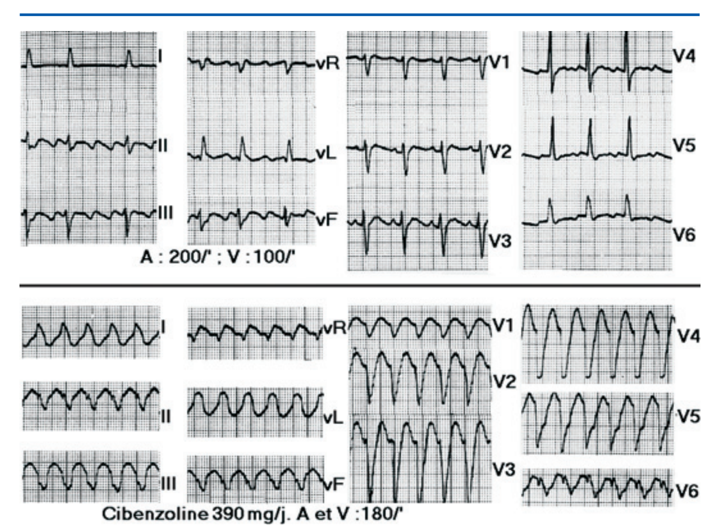


Figure 2. Effet proarythmique des antiarythmiques. Transformation d'un *flutter* atrial à 200/' à conduction ventriculaire 2/1 (en haut) en *flutter* à conduction 1/1 à 180/' avec QRS larges par bloc de branche pariétal sous cibenzoline (en bas).

de la digoxine, le vérapamil, le diltiazem, les bêtabloqueurs et l'amiodarone sont efficaces. En cas de cardiopathie sous-jacente, on prescrira un bêtabloqueur si la cardiopathie causale est l'ischémie myocardique et l'amiodarone s'il existe une dysfonction ventriculaire gauche.

Pour rétablir le rythme sinusal, le choc électrique externe est le moyen le plus efficace. Sa réalisation peut être facilitée ou parfois évitée par la prescription d'une dose de charge d'amiodarone.

Pour prévenir les rechutes de FA ou de *flutter*, les antiarythmiques de classe Ia, 1c, le sotalol, la dronédarone et l'amiodarone peuvent être efficaces [5]. En cas d'arythmie atriale avec cadence ventriculaire rapide, les quinidiniques ou le disopyramide, le flécaïnide, seuls, risquent d'accélérer la cadence ventriculaire en ralentissant la cadence atriale et facilitant la conduction nodale par un effet sympathicomimétique : c'est le *flutter* dit « quinidinique » qui peut-être à conduction 1/1 (Fig. 2). Il faut donc systématiquement y associer un médicament freinateur du nœud auriculoventriculaire : digoxine, bêtabloqueurs, vérapamil ou diltiazem qui n'ont pas de rôle réel pour la prévention des rechutes d'arythmies atriales mais ont pour seul but de prévenir cet effet arythmogène. Lorsque les arythmies atriales sont très récidivantes et invalidantes, suivant leur type, les techniques de rythmologie interventionnelle permettent d'éviter une escalade thérapeutique dangereuse. Les résultats de l'étude AFFIRM [9] montrent que, dans un certain nombre de cas, la stratégie de respect de la FA avec simple ralentissement de la cadence ventriculaire peut être choisie en première intention en utilisant les digitaliques, les bêtabloqueurs ou les inhibiteurs calciques. Les digitaliques sont surtout efficaces au repos, mais moins à l'effort. Les bêtabloqueurs ou les inhibiteurs calciques bradycardisants sont plus efficaces, mais un peu moins bien tolérés.

■ Troubles du rythme jonctionnel

Dans les tachycardies paroxystiques jonctionnelles réentrantes (type Bouveret), lorsque la réduction n'est pas obtenue par les manœuvres vagales, le traitement de référence est la Striadyne® ou l'adénosine, contre-indiquée en cas d'hypertension et d'asthme. L'injection doit être faite en milieu spécialisé, car elle est suivie d'une pause cardiaque souvent mal tolérée. La réduction peut aussi être obtenue par le vérapamil, le diltiazem, un bêtabloqueur ou l'amiodarone.

Pour la prévention chronique des accès de tachycardie jonctionnelle réentrante, les bêtabloqueurs, le vérapamil, le diltiazem, les antiarythmiques de classe I, l'amiodarone et les digitaliques peuvent être efficaces. La prévention des accès de tachycardie intranodale se fait plutôt par le vérapamil à la dose de 360 mg/j ou par les bêtabloqueurs. Pour les réentrées utilisant une voie accessoire, on utilise plus volontiers les antiarythmiques de classe Ic en première intention, qui peuvent faire disparaître l'aspect de préexcitation à l'électrocardiogramme.

Dans les cas récidivants malgré le traitement médical, dans les cas de voies accessoires avec des critères de sévérité sous forme d'une conduction antérograde très rapide ou en cas de convenances personnelles, l'interruption de la voie accessoire par les techniques de rythmologie interventionnelle permet de guérir les patients sans recourir à un traitement médicamenteux antiarythmique qui doit être prolongé a priori au long cours.

■ Troubles du rythme ventriculaire

Pour les crises de tachycardies ventriculaires, le choc électrique externe est en règle générale efficace. L'injection de médicaments antiarythmiques de classe I, bien que régulièrement efficace, doit être évitée dans la plupart des cas en raison des risques de défaillance hémodynamique. D'autres antiarythmiques peuvent être utilisés, en particulier l'injection d'amiodarone par voie centrale, avec un risque marqué d'hypotension artérielle. À la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, la prescription d'un bêtabloqueur est (sauf contre-indication) la règle, parfois par voie intraveineuse. La lidocaïne ne peut être indiquée que sous surveillance électrocardiographique attentive.

À plus long terme, la prévention des récidives peut s'appuyer sur la prescription de médicaments antiarythmiques de classe I, de classe III, ou de bêtabloqueurs. Le choix dépend de l'aspect de la tachycardie et de l'étiologie et relève d'un avis spécialisé. On retiendra le traitement particulièrement efficace des tachycardies ventriculaires fasciculaires du sujet jeune, à type de retard droit sur axe gauche par le vérapamil. Dans certains cas, la destruction du foyer ou d'une partie du circuit responsable peut être obtenue par application de courant de radiofréquence. La part du traitement antiarythmique médicamenteux a nettement diminué dans les troubles du rythme ventriculaire soutenus ces dernières années, car l'efficacité de l'implantation d'un défibrillateur ventriculaire automatique en termes de mortalité globale et de mortalité subite est maintenant largement démontrée, en particulier s'il n'y pas de cause transitoire à la tachycardie, si la tolérance du trouble a été médiocre, en cas de cardiopathie associée et lorsqu'aucune thérapeutique préventive autre n'est susceptible d'être efficace. Les antiarythmiques de classe I n'ont pas d'efficacité satisfaisante dans l'insuffisance cardiaque, et dans cette situation, les bêtabloqueurs et/ou l'amiodarone, s'ils peuvent en eux-mêmes avoir un effet favorable sur le taux de récidive ou de survie, ne sont qu'un traitement complémentaire du défibrillateur ventriculaire.

Pour les torsades de pointes, l'arrêt du médicament causal, la prescription de sulfate de magnésium injectable, la normalisation de la kaliémie et un éventuel entraînement électrosystolique rapide permettent de prévenir les récidives immédiates. Les antiarythmiques conventionnels n'ont aucune indication dans ce domaine et sont en général des facteurs aggravants.

Dans les extrasystoles ventriculaires chroniques, lorsque le cœur est sain, que les extrasystoles sont asymptomatiques et qu'elles ne sont pas compliquées de tachycardie ventriculaire symptomatique, aucun antiarythmique ne doit être prescrit sauf parfois des bêtabloqueurs. En présence d'une arythmie ventriculaire paucisymptomatique non soutenue chez l'insuffisant cardiaque, il y a une indication préférentielle des bêtabloqueurs, les antiarythmiques de classe I doivent être évités et la place de l'amiodarone est discutable. Parmi les cas particuliers, la cardiomyopathie hypertrophique avec tachycardie ventriculaire non soutenue peut relever d'un traitement par amiodarone compte tenu du risque de mortalité subite associé, mais actuellement et faute d'étude contrôlée satisfaisante, on envisage plutôt l'implantation d'un défibrillateur ventriculaire automatique pour prévenir le risque de mort subite (Tableau 4).

Tableau 4.
Circonstances cliniques cardiaques ou extracardiaques modifiant en pratique le choix d'un traitement antiarythmique.

Clinique	Traitements à envisager	Traitements à éviter
Arythmies		
Torsades de pointes	*Aigu* Magnésium, isoprotérénol, EESV, augmentation de kaliémie *Allongement chronique de QT* Bêtabloqueur, pacemaker	AA allongeant QT : quinidine, disopyramide, sotalol, ibutilide, dofetilide, amiodarone
TV polymorphe, TV avec QT court	En aigu : traitement d'une ischémie myocardique, amiodarone i.v. puis défibrillateur automatique	
TV monomorphe soutenue	En aigu : amiodarone, lidocaïne puis défibrillateur automatique et/ou ablation RF	
TV infundibulaire	Bêtabloqueur, ablation RF	
TV fasciculaire	Vérapamil, adénosine (en aigu) puis ablation RF	
Allongement intervalle QT	Flécaïnide, propafénone, lidocaïne, mexilétine	Quinidine, disopyramide, amiodarone, dronédarone, sotalol, dofetilide
FA + cardiopathie sous-jacente	Amiodarone, sotalol ou dronédarone (si pas d'IC associée)	Flécaïnide
FA avec préexcitation et rythme ventriculaire rapide	Cardioversion électrique	Vérapamil, adénosine, digoxine
Autres circonstances		
Insuffisance cardiaque	Bêtabloqueurs, digoxine acceptable : amiodarone	Diltiazem, vérapamil, quinidine, disopyramide, flécaïnide, dronédarone
Dysfonction sinusale, bloc AV		Aggravation possible par diltiazem, vérapamil, bêtabloqueurs, digoxine, amiodarone, dronédarone
Trouble de conduction intraventriculaire		Tous les autres AA non indiqués ci-dessus
Pathologie pulmonaire chronique		Amiodarone, dronédarone
Pathologie intestinale chronique		Quinidine (diarrhée),vérapamil et disopyramide (constipation)
Pathologie hépatique chronique		Dronédarone
Asthme		Bêtabloqueurs, propafénone

Ce tableau ne remplace pas les indications ou les discussions sur le choix d'un traitement antiarythmique vues dans les autres chapitres. Il donne seulement des éléments d'orientation générale, à discuter ensuite cas par cas. AA : Antiarythmique ; EESV : entraînement électrosystolique ventriculaire ; FA : fibrillation atriale ; IC : insuffisance cardiaque ; i.v : par voie intraveineuse ; RF : radiofréquence ; TV : tachycardie ventriculaire ; AV : auriculoventriculaire.

■ Effets arythmogènes des antiarythmiques

Les effets proarythmiques des antiarythmiques sont connus depuis plusieurs décennies, mais leur mécanisme souvent complexe et parfois intriqué (rentrée, hyperautomatisme, ectopie, activité répétitive déclenchée, majoration d'un contexte vagal ou adrénergique) et leurs facteurs favorisants n'ont été mieux compris que plus récemment. On estime, tant par l'expérience acquise sur des cas isolés, dans l'analyse de registres, que dans des études prospectives, que tout antiarythmique est susceptible d'aggraver dans 5 à 10 % des cas un trouble du rythme ou de provoquer un trouble de conduction grave. Néanmoins, l'appréciation réelle de leur incidence pose des problèmes de méthodologie et d'éthique (mode de recrutement, test de réintroduction, contre-épreuve thérapeutique).

Il peut s'agir d'effets arythmogènes atriaux (arythmies favorisées par un effet vagal ou sympathique, *flutter* atrial à conduction ventriculaire 1/1 [Fig. 2], FA avec accélération de la cadence ventriculaire sur syndrome de préexcitation), plus rarement jonctionnels, et enfin ventriculaires qui sont potentiellement les plus sévères. Pour ceux-ci, divers aspects morphologiques sont possibles : monomorphes ou polymorphes, en torsades de pointes (Fig. 3), rarement bidirectionnels dans les surcharges digitaliques chez les patients avec dysfonction systolique très sévère. Ils risquent de dégénérer en fibrillation ventriculaire et ont été rendus responsables de la surmortalité inexpliquée dans certains traitements au long cours. Tous les antiarythmiques peuvent prédisposer à ce genre d'accidents qui peuvent relever de phénomènes toxiques ou idiosyncrasiques (indépendant de la dose), mais ils sont sans doute plus fréquents avec les antiarythmiques de classe Ia, Ic et III. Leur prévention partielle passe par des règles simples : respect des contre-indications, doses progressives, éviter les doses de charges et les associations thérapeutiques dangereuses, élimination des facteurs favorisants, en particulier métaboliques et électrolytiques, surveillance régulière des patients surexposés [10].

En cas de trouble de conduction préalable ou d'insuffisance cardiaque, les indications doivent être particulièrement pesées et la surveillance accrue. Chez les patients avec blocs auriculoventriculaires des 2e et 3e degrés, tous les antiarythmiques sont a priori contre-indiqués en l'absence de stimulation ventriculaire. Il en va de même lors des blocs de branche bifasculaires avec bloc auriculoventriculaire du premier degré infranodal. En cas d'élargissement de QRS, les antiarythmiques de classe I par voie veineuse et de classe Ic par voie orale sont en général contre-indiqués en raison d'un risque de trouble de conduction intraventriculaire pariétal élevé. Enfin, la prescription d'antiarythmiques de classe Ia et de classe III est associée à un risque accru de torsades de pointes, en

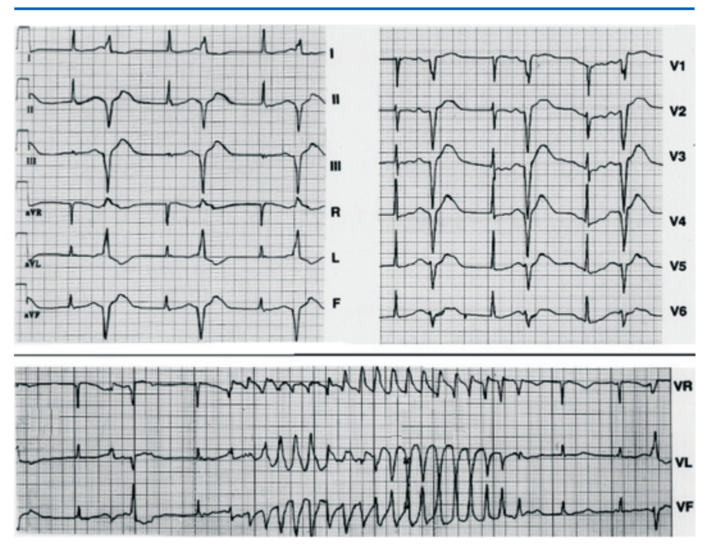


Figure 3. Effet proarythmique des antiarythmiques. Allongement majeur de l'intervalle QT sous quinidine avec extrasystoles ventriculaires à couplage long (en haut) puis survenue de torsades de pointes (en bas).

particulier lorsque l'intervalle QT-U est allongé et chez la femme ou en cas d'association à des diurétiques hypokaliémiants. Il a également été évoqué qu'une prédisposition aux torsades de pointes médicamenteuses pourrait être liée à des formes infracliniques de mutations congénitales de syndrome du QT long. Il s'agit donc parallèlement d'un domaine de recherche pour l'identification possible de gènes morbides dans cette pathologie.

■ Interactions thérapeutiques

Interactions médicamenteuses

La marge d'efficacité thérapeutique des antiarythmiques est souvent étroite. Certaines associations, du fait d'interactions, nécessitent des adaptations posologiques. La polymédication, souvent nécessaire chez l'insuffisant cardiaque, comporte des risques d'interaction. Celles-ci surviennent lorsque l'effet pharmacologique est modifié sans changement associé des taux plasmatiques, en particulier lorsqu'une drogue est éliminée par une voie métabolique unique et qu'une deuxième drogue prescrite conjointement modifie l'activité de cette voie d'élimination par induction ou par inhibition [2]. La principale voie d'élimination enzymatique est celle du cytochrome CYP3A4, et les produits concernés comme substrats, comme inducteurs et comme inhibiteurs sont récapitulés dans le Tableau 3, avec les autres voies enzymatiques en cause, dont celle du CYP2D6 ou du cytochrome P450. En particulier, la quinidine, le vérapamil, le diltiazem, l'amiodarone, la dronédarone et parfois la propafénone augmentent les taux plasmatiques de digoxine ; l'amiodarone peut augmenter l'action anticoagulante des coumariniques (Tableau 5).

Stimulateurs et défibrillateurs cardiaques

Compte tenu du nombre de patients concernés et du risque létal associé, il n'est pas anecdotique de préciser que la flécaïnide, les bêtabloqueurs et le vérapamil augmentent les seuils de stimulation des patients porteurs de stimulateurs cardiaques alors que les digitaliques les diminuent. De même, si les antiarythmiques permettent de diminuer le nombre de chocs électriques internes délivrés par les défibrillateurs automatiques et parfois de raccourcir la durée des orages rythmiques, il ne faut pas ignorer que les seuils de défibrillation ventriculaire sont augmentés sous quinidine, lidocaïne, flécaïnide et amiodarone alors qu'ils pourraient être diminués sous sotalol [3].

■ Femme enceinte

Plusieurs paramètres modifient l'effet thérapeutique des antiarythmiques au cours de la grossesse : augmentation du volume intravasculaire diminuant les concentrations plasmatiques, modification de la liaison aux protéines plasmatiques, augmentation du débit de perfusion rénale augmentant la clearance des drogues à excrétion rénale, augmentation du métabolisme hépatique lié à la progestérone, modification de l'absorption gastro-intestinale, etc. Aucune drogue n'étant absolument sans inocuité, il est conseillé d'éviter autant que faire se peut les médicaments antiarythmiques au cours de la grossesse [11]. Sinon, il faut une prescription si possible limitée dans le temps et avec un dosage efficace. Le risque tératogène le plus important est au cours des huit premières semaines de grossesse est il est ensuite nettement réduit. Les expériences de prescription dans ce domaine sont surtout observationnelles, sans aucune étude contrôlée, et avec des connaissances un peu plus fiables pour les antiarythmiques les plus anciens. Après l'accouchement, la plupart des antiarythmiques peuvent être prescrits même en cas d'allaitement.

Tableau 5.
Interaction médicamenteuse des antiarythmiques en fonction de leur métabolisme enzymatique.

	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9	P-glycoprotéine
Substrat	Amiodarone Dronédarone Quinidine Inhibiteurs HMG-CoA réductase (statines) Terfénadine Cisapride Nombreux inhibiteurs calciques Lidocaïne, Mexilétine Cyclosporine Inhibiteurs protéase VIH Sildenafil	Propafénone Flécaïnide Codéine Timolol Métoprolol Propranolol	Warfarine	Digoxine Nombreux antinéoplasiques
Inhibiteurs	Amiodarone Dronédarone Vérapamil Cyclosporine, érythromycine clarithromycine Kétoconazole, itraconazole Inhibiteurs calciques	Amiodarone Dronédarone Quinidine Propafénone Antidépresseurs tricycliques Fluoxétine	Amiodarone Dronédarone	Quinidine Amiodarone Dronédarone Vérapamil Cyclosporine Érythromycine Kétoconazole
Inducteurs	Rifampicine Phénytoïne Phénobarbital			

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Pour les antiarythmiques de classe I, bien que la quinidine soit utilisée depuis longtemps, leur emploi est déconseillé par voie orale tout au long de la grossesse. L'utilisation intraveineuse transitoire de lidocaïne de flécaïnide et la propafénone est envisageable, bien que l'expérience de prescription pour ces deux derniers produits soit limitée.

Les bêtabloqueurs ont été largement prescrits avec l'expérience de l'hypertension artérielle (HTA) gravidique, en particulier le propranolol, et ils sont en général bien tolérés. Les produits cardiosélectifs comme le métoprolol pourraient avoir une interférence moindre vis-à-vis de la vasodilatation périphérique et de la relaxation utérine. L'aténolol est à éviter, en particulier au 1er trimestre, du fait du risque de retard de croissance intra-utérin. L'allaitement est envisageable sous certaines contraintes avec le propranolol, l'aténolol et le métoprolol.

Concernant les antiarythmiques de classe III, l'amiodarone peut produire des effets adverses graves sur le fœtus tels qu'une hypothyroïdie, un retard de croissance ou une prématurité. L'amiodarone est donc contre-indiquée ou ne doit être prescrite que pour des arythmies menaçant le pronostic vital. Le sotalol est une alternative pour les arythmies ventriculaires, bien que sa prescription soit associée à un risque de torsades de pointes, et en tenant compte de son effet bêtabloqueur (cf. infra).

Les inhibiteurs calciques ont été largement prescrits, particulièrement le vérapamil pour les tachycardies supraventriculaires paroxystiques, avec une bonne tolérance maternelle. Il n'y a pas d'effet tératogène apparent avec le vérapamil. En revanche, lors du traitement d'arythmies fœtales, des cas maternels et/ou fœtaux de bradycardie, de bloc, de dysfonction systolique et d'hypotension ont été décrits, ce qui implique que cette prescription doit probablement être évitée. L'allaitement est envisageable avec le vérapamil en suivant des horaires spécifiques.

La digoxine a été prescrite depuis de nombreuses années et sa prescription est possible sans trop de risques au cours de la grossesse et sans tératogénicité évidente. Il faut noter que les taux de digoxinémie peuvent être faussement perturbés au cours du troisième trimestre de grossesse. Enfin, l'adénosine peut également être utilisée en cas de tachycardie supraventriculaire paroxystique hémodynamiquement mal tolérée, sans effet majeur sur le rythme cardiaque fœtal, mais sous monitorage.

■ Perspectives

Nous connaissons l'efficacité et les limites des antiarythmiques dont nous disposons actuellement : les antiarythmiques de classe I sont très efficaces, mais contre-indiqués dans l'insuffisance coronaire et l'insuffisance cardiaque, deux pathologies très souvent associées à la FA qui constitue actuellement la principale indication des antiarythmiques. Le sotalol peut être efficace, mais il expose aux torsades de pointes. L'amiodarone est actuellement le plus efficace, mais sa tolérance, surtout extracardiaque, principalement thyroïdienne, n'est pas suffisamment bonne. C'est la raison pour laquelle le besoin de nouveaux médicaments antiarythmiques existe toujours.

Certains de ces produits, appelés il y a encore quelques années « nouveaux antiarythmiques », ne seront semble-t-il jamais utilisés en clinique courante dans notre pays. Parmi eux, la dofétilide est un antiarythmique de classe III bloqueur des canaux potassiques (Ikr), efficace pour la réduction et la prévention de la FA mais qui n'est commercialisé qu'aux États-Unis. Le maniement en est difficile : il est nécessaire d'hospitaliser le patient pour débuter le traitement, en étant attentif à la prolongation de l'espace QT.

L'azimilide est un autre antiarythmique de classe III qui bloque les canaux potassiques rapides et lents (Ikr et Iks). Il a été utilisé dans le cadre d'un grand essai dans les suites d'infarctus du myocarde. Cet essai n'a pas montré de surmortalité en relation avec le médicament. Comme tous les antiarythmiques de classe III, il possède un risque de torsades de pointes. Néanmoins, son développement n'est plus poursuivi en l'absence d'efficacité dans la FA.

L'expérience passée fait que la recherche clinique se détourne donc des bloqueurs « purs » des courants sodique ou potassique pour des bloqueurs de courants préférentiellement auriculaires comme IKur ou IKAch. La bonne efficacité de l'amiodarone fait que plusieurs bloqueurs multicanaux en développement ciblent ces nouveaux courants auriculaires en gardant parfois certaines propriétés pharmacologiques de l'amiodarone [12].

Le vernakalant est un *atrial repolarisation delaying agent* (ARDA). Il s'agit d'un antiarythmique de classe III qui a une spécificité d'action auriculaire et qui inhibe le courant IKur, premier courant repolarisant dans les potentiels d'action atriaux. Le degré de spécificité auriculaire et la demi-vie très courte du médicament expliquent son développement pour l'indication de réduction de la FA par voie intraveineuse. Le médicament est plus souvent et plus rapidement efficace que l'amiodarone, ne donne pas de torsades de pointes, mais a un effet hypotensif. Il a une AMM européenne pour sa forme injectable, mais n'est pas commercialisé à ce jour. Il serait sans doute employé en secteur hospitalier pour optimiser la sécurité d'emploi.

Devant les difficultés de l'approche médicamenteuse des arythmies, les techniques non pharmacologiques se sont beaucoup développées ces dernières années : stimulation, ablation, défibrillation. Elles ne peuvent concerner qu'un pourcentage restreint de patients. En effet, une arythmie comme la FA est tellement répandue que l'immense majorité des patients relève avant tout des traitements pharmacologiques, surtout si l'on considère la complexité des procédures non pharmacologiques. Les besoins restent donc indiscutables et il est nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine pour adapter au mieux les stratégies médicamenteuses antiarythmiques [13].

Par ailleurs les résultats des études RACE et AFFIRM ont montré que, dans certains cas, la stratégie de respect de la FA avec simple ralentissement peut être choisie en première intention. Les médicaments utilisés pour le contrôle de la fréquence ont eux aussi leurs limites : les digitaliques sont efficaces surtout au repos, le patient étant gêné dès qu'il accélère sa fréquence cardiaque à l'effort. Il est alors nécessaire d'ajouter des bêtabloqueurs ou des inhibiteurs calciques bradycardisants, mais leur tolérance n'est pas parfaite. L'étude RACE II semble indiquer qu'il n'y a pas d'intérêt à baisser nettement la cadence ventriculaire si les symptômes sont acceptables [5]. L'étude PALLAS dans la FA permanente a dû être interrompue prématurément du fait d'une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires avec la dronédarone. Il existe donc ici aussi un domaine de recherche et de développement pour de nouvelles stratégies antiarythmiques.

Au total, les antiarythmiques ont des propriétés, efficacités et effets secondaires variant selon le produit et la classe pharmacologique à laquelle ils appartiennent. Ce sont des médicaments de marge thérapeutique étroite et leur prescription impose le respect de règles très strictes. Actuellement, le développement des nouveaux antiarythmiques concerne surtout le traitement de la FA avec des bloqueurs multicanaux de courants préférentiellement atriaux.

■ Références

[1] Singh BN, Hauswirth O. Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 1974;**87**:367–82.

[2] Roden DM. Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice. *Heart* 2000;**84**:339–46.

[3] Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Bharucha DB. Classification and pharmacology of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 2000;**140**:12–20.

[4] Hancox JC, Patel KC, Jones JV. Antiarrhythmics - from cell to clinic: past, present, and future. *Heart* 2000;**84**:14–24.

[5] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;**31**:2369–429.

[6] The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;**321**:406–12.

[7] Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:668–78.

[8] European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting use of Multaq [press release]. September 22, 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/09/WC500112800.pdf.

[9] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1825–33.

[10] Fauchier JP, Babuty D, Fauchier L, Rouesnel P, Cosnay P. Les effets proarythmiques des antiarythmiques. *Arch Mal Cœur* 1992;**85**:891–7.

[11] Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;**130**:871–6.

[12] Drici MD. New antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Ann Cardiol Angeiol* 2009;**58**(Suppl. 1):S61–3.

[13] Singh MN. Current antiarrhythmic drugs: an overview of mechanisms of action and potential clinical utility. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;**10**:283–301.

L. Fauchier, Professeur des Universités, praticien hospitalier (lfau@med.univ-tours.fr).
N. Clementy, Chef de clinique–assistant des Hôpitaux.
D. Babuty, Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Service de Cardiologie B et Laboratoire d'électrophysiologie cardiaque, CHU Trousseau, 37044 Tours, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Antiarythmiques. EMC - Cardiologie 2013;8(3):1-11 [Article 11-904-A-10].

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

Cliquez ici